

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

34 JAN 2001

MODULARIO  
I.C.A. - 101

PCT/EP 00 / 06087

455



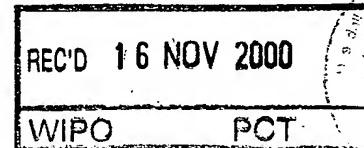
Mod. C.E. - 14-7

REC'D 16 NOV 2000

# MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

EPOO/06087



4

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. IND.

N. PD99 A 000144

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accusato processo verbale di deposito*

« 4 LUG. 2000

Roma, li .....

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Ing. DI CARLO

*Mario Di Carlo*



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

PD, 99 A 000

REG.:

NUMERO DOMANDA

DATA DI DEPOSITO 29.06.1999

NUMERO BREVETTO

DATA DI BREVETTO 14.07.2000

## A. RICHIEDENTE (i)

Denominazione

Residenza

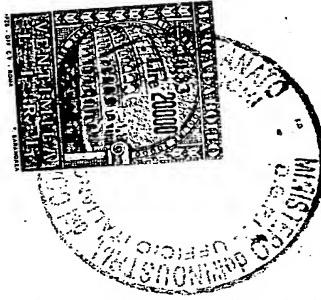
D. TITOLO  
Uso dei derivati dell'acido ialuronico per la preparazione di composizioni farmaceutiche e biomateriali per la prevenzione della formazione e la cura di cicatrici cutanee.

Classe proposta (sez./cl./scl.)

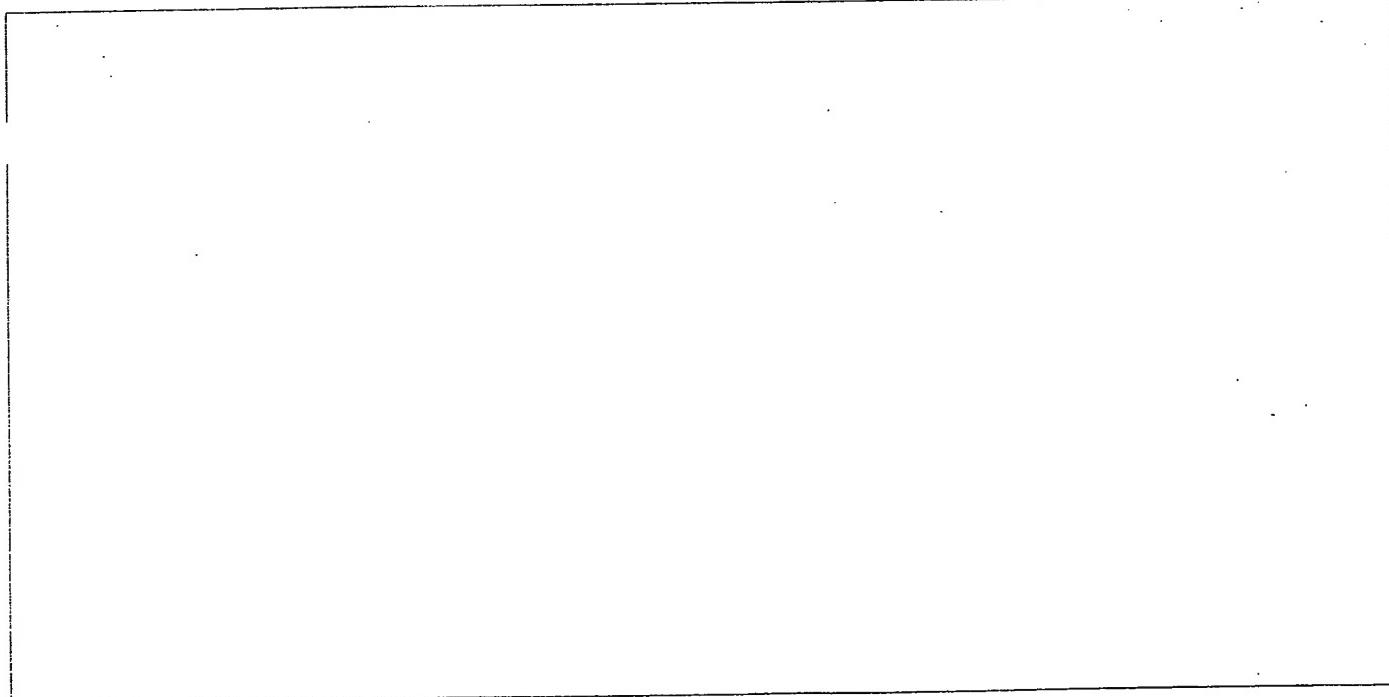
(gruppo/sottogruppo)

## L. RIASSUNTO

La presente invenzione descrive l'uso dei derivati dell'acido ialuronico per la preparazione di biomateriali per la prevenzione della formazione e la cura di cicatrici cutanee, eventualmente in associazione con composti farmacologicamente o biologicamente attivi.



## M. DISEGNO



*Eduardo Mauri*

11.07.10.00

Descrizione di una domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo "Uso dei derivati dell'acido ialuronico per la preparazione di composizioni farmaceutiche e biomateriali per la prevenzione della formazione e la cura di cicatrici cutanee", della Fidia Advanced Biopolymers S.r.l. con sede in Via De' Carpentieri 3, 72100 - Brindisi, Italia, nella persona del suo Presidente, Dott. Emilio Mauri.

Inventori: Maurizio Dalle Carbonare

Lanfranco Callegaro

PD 99 A 000144

Depositata il ..... con N. ....

\*\*\*\* \*

### OGGETTO DELL'INVENZIONE

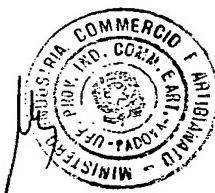
Uso dei derivati dell'acido ialuronico per la preparazione di biomateriali per la prevenzione della formazione e la cura di cicatrici cutanee, eventualmente in associazione con composti farmacologicamente o biologicamente attivi.

### CAMPO DELL'INVENZIONE

La cicatrice cutanea è l'esito dei processi riparativi che portano alla ricostruzione di una soluzione di continuità cutanea.

Normalmente questo processo riparativo porta alla formazione di un tessuto nuovo con un aspetto diverso, visibile ad occhio nudo, rispetto alla cute circostante. In particolare, il tessuto cicatriziale può essere depigmentato, iperpigmentato, depresso, lucido, irregolare in superficie, normotrofico, retraiente, privo di elasticità.

A livello microscopico, il tessuto cicatriziale è caratterizzato da una deposizione abbondante e disorganizzata di collagene che si presenta, infatti, disposto in fasci molto grossi, densi e contorti.



*Eduardo Mazzoni*

11.27.1980

Il processo di cicatrizzazione è un processo che continua per anni in quanto rimane attiva la fase di rimodellamento.

In alcuni casi, durante la fase iniziale del rimodellamento, il processo di cicatrizzazione può diventare patologico, dando origine a cicatrici ipertrofiche o a cheloidi.

Le cicatrici ipertrofiche sono caratterizzate da una crescita esagerata dello spessore della cicatrice che comunque rimane dentro i limiti geografici dell'area lesa.

Nel caso dei cheloidi, oltre alla crescita in spessore del tessuto neo formato, si verifica una colonizzazione delle aree circostanti.

Sia nella formazione delle cicatrici ipertrofiche sia in quella dei cheloidi sembra essere coinvolto uno sbilanciamento del sistema immunitario.

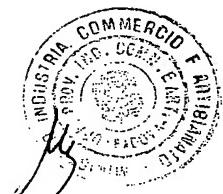
Dal punto di vista istologico sono entrambi caratterizzati da un discreto infiltrato cellulare e da una deposizione esagerata e disorganizzata di grossi fasci di collagene.

Le cicatrici causano problemi sia funzionali sia estetici.

I problemi funzionali maggiori si verificano quando la cicatrice si forma in aree cutanee critiche quali, ad esempio, quelle a livello delle articolazioni. In questi casi, la bassa elasticità del tessuto cicatriziale può portare ad un funzionamento improprio dell'articolazione interessata.

Inoltre, non sono da minimizzare i problemi estetici dovuti alla formazione di cicatrici che spesso provocano disagi di carattere psicologico specie se sono situate sul volto.

Fino ad ora i metodi utilizzati per ridurre la visibilità delle cicatrici sono di carattere chirurgico come, ad esempio, la tecnica di revisione cicatriziale con lembi espansi.



*Zanelli*  
11.27.10.00

Tale tecnica prevede l'espansione di aree di cute mediante espansori sottocutanei. Una volta ottenuta una superficie cutanea sufficiente per ricoprire l'area cicatriziale, si procede con l'asportazione chirurgica di quest'ultima e all'innesto del lembo di cute espanso.

Ad oggi non esistono terapie farmacologiche efficaci nella cura delle cicatrici normotrofiche. Mentre, in caso di cicatrici patologiche, si può intervenire farmacologicamente utilizzando derivati cortisonici ed, in alcuni casi, immunosoppressori potenti quali, ad esempio, la ciclosporina.

Allo scopo di migliorare l'elasticità del tessuto cicatriziale e indurre il riassorbimento dello stesso, vengono utilizzate delle composizioni rammollenti quali, creme, film di silicone adesivo da applicare per tempi prolungati.

In aggiunta ai suddetti trattamenti topici, il paziente viene sottoposto a terapie con strumenti in grado di massaggiare, mediante aspirazione, la cute cicatrizzata per ristabilire l'elasticità e la morbidezza.

I suddetti rimedi, tuttavia, presentano vari svantaggi quali, ad esempio, la necessità di sottoporre il paziente ad uno o più interventi chirurgici e, nel caso della terapia farmacologica, la possibilità di applicarla solo per il trattamento di cicatrici patologiche e con efficacia non comprovata.

Infine, i prodotti per uso topico e le pratiche terapeutiche portano a risultati discreti per quanto riguarda la funzionalità ma scarsi in termini di risultato estetico.

E' noto che la somministrazione quotidiana di acido ialuronico può portare ad una riparazione tissutale priva di cicatrice in un modello fetale animale e che questo glicosamminoglicano gioca un ruolo importante nella ricostruzione della cute.



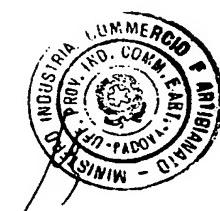
Inoltre, dalla tecnica nota emerge che la presenza di elevate quantità di acido ialuronico e per tempi prolungati sarebbe una delle condizioni fondamentali per ottenere una riparazione cutanea priva di cicatrice (West D.C. et al., J. Biochem. Cell Biol., 1997, 29, 201-210; Iocono J.A., J. Pediatric Surg., 1998, 33, 564-567).

L'acido ialuronico è un etero polisaccaride composto da residui alternati di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glicosammina. E' un polimero a catena lineare con peso molecolare che può variare tra 50.000 e 13.000.000 Da a seconda della fonte dalla quale viene ottenuto e dai metodi di preparazione impiegati. E' presente in natura nei gel pericellulari, nella sostanza fondamentale del tessuto connettivo degli organismi vertebrati dei quali rappresenta uno dei componenti principali, nel fluido sinoviale delle giunture, nell'umor vitreo, nei tessuti del cordone ombelicale umano e nelle creste di gallo.

Negli ultimi anni sono stati sintetizzati numerosi tipi di derivati dell'acido ialuronico allo scopo di ottenere composti con proprietà farmacologiche o processabili in forme diverse di biomateriali biodegradabili e biocompatibili da utilizzare nei vari settori della medicina, della chirurgia, dell'ingegneria dei tessuti.

Sono noti, ad esempio, gli esteri totali o parziali dell'acido ialuronico e i derivati autoreticolati dell'acido ialuronico, il loro uso in campo farmaceutico, cosmetico e nelle aree dei materiali biodegradabili (brevetti US N. 4,851,521; 4,965,353; 5,676,964).

Inoltre, i derivati dell'acido ialuronico possono vantare anche nuove proprietà rispetto all'acido ialuronico di partenza dovute all'inserimento di specifiche molecole nella struttura dell'acido ialuronico. Ad esempio, i derivati solfatati dell'acido ialuronico



MI 27.10.00

mostrano proprietà anticoagulanti e sono resistenti alla ialuronidasi (WO 95/25751, WO 98/45335).

E' noto, infine, l'uso dei derivati N-solfatati nella prevenzione di cicatrici patologiche quali le cicatrici ipertrofiche e i cheloidi.

Tuttavia, non era stata mai rilevata una capacità da parte dei suddetti derivati nel prevenire la formazione di cicatrici normotrofiche.

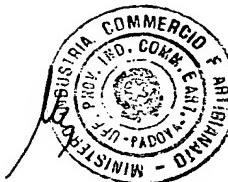
Ora è stato sorprendentemente trovato che i derivati dell'acido ialuronico sono efficaci nella riduzione dell'area di cicatrici normotrofiche e che tale attività è superiore a quella dell'acido ialuronico.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

Scopo della presente invenzione è fornire biomateriali comprendenti almeno un derivato dell'acido ialuronico efficaci nella riduzione delle aree cicatriziali della cute, eventualmente in associazione con composti farmacologicamente o biologicamente attivi.

Tra i derivati dell'acido ialuronico impiegabili nella preparazione dei biomateriali secondo la presente invenzione sono da preferire i seguenti:

- gli esteri dell'acido ialuronico in cui una parte o tutte le funzioni carbossiliche sono esterificate con alcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica (EP 0216453 B1);
- gli esteri autoreticolati dell'acido ialuronico in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici sono esterificate con le funzioni alcoliche della stessa catena polisaccaridica o di altre catene (EP 0341745 B1);



*Eduardo Saccoccia*  
MAY 10.00

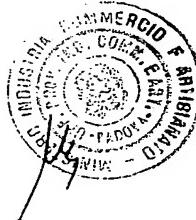
- i composti reticolati dell'acido ialuronico in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici sono esterificate con polialcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica, generando delle reticolazioni mediante catene spaziatrici (EP 0265116 B1);
- gli emiesteri dell'acido succinico o i sali di metalli pesanti dell'emiester dell'acido succinico con acido ialuronico o con esteri parziali o totali dell'acido ialuronico (WO 96/357207);
- i derivati O-solfatati (WO 95/25751) o O/N-solfatati (WO 98/45335);
- i derivati ammidici dell'acido ialuronico o dei composti sopra elencati.

Tra gli esteri dell'acido ialuronico sono da preferire quelli con percentuale di esterificazione compresa tra 65 e 80 %.

I suddetti derivati possono essere processati in forme diverse quali, gel, tubicini, spugne, tessuto non-tessuto, fili, membrane continue o forate, microsfere, nanosfere, garze e loro associazioni.

Le composizioni secondo la presente invenzione possono inoltre contenere sostanze farmacologicamente o biologicamente attive quali, ad esempio, antibiotici, fattori di crescita, antimicotici, antimicrobici, antivirali, disinfettanti, anestetici, fosfolipidi.

Le suddette sostanze attive possono essere veicolate e rilasciate anche attraverso l'utilizzo di acido ialuronico e suoi derivati in forma di microsfere e nanosfere o anche attraverso le forme di biomateriali descritte in precedenza.



*L. Soffiano*

11.27.10.00

### Esempio 1

*Diminuzione dell'area cicatriziale cutanea in un modello di ratto in seguito a trattamento della ferita con estere benzilico dell'acido ialuronico (HYAFF® 11) con percentuale di esterificazione del 75% e acido ialuronico (frazione Hyalastine®).*

Gli animali sono stati sedati per iniezione intramuscolare di ketamina/xilazina (0,1 mg/g o 2,5 ml di soluzione). Inoltre, è stata eseguita una anestesia per inalazione di metofano ed è stata monitorata la frequenza respiratoria per assicurare un'adeguata ventilazione.

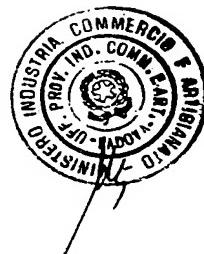
Il dorso degli animali è stato rasato, lavato e disinsettato con clorexidina e soluzione iodata.

Sono state eseguite, in ciascuno animale, un massimo di 4 ferite a tutto spessore con un punch da 6 mm di diametro.

Tali ferite sono state trattate come descritto in tabella 1:

Gruppi	No. siti trattati	trattamento
1	18	estere benzilico parziale dell'acido ialuronico HYAFF®11 p75% in forma di non tessuto
2	18	acido ialuronico (60 mg/ml)

- Acido ialuronico frazione Hyalastine® (EP 0138572 B1)
- HYAFF®11 p75% in forma di non tessuto (US 4,851,521; 4,965,353)



*Autogener*

1927.10.00



In ogni animale, due ferite sono state trattate e due sono state usate come controllo in modo da avere il controllo interno per ogni sito.

Le aree trattate (3 per ogni gruppo di trattamento) sono state rimosse a giorni stabiliti (1, 3, 7, 14, 28, 42).

Dopo sezionamento e colorazione con Tricromica di Mallory, le sezioni sono state analizzate al microscopio ottico ed è stata misurata l'area cicatriziale.

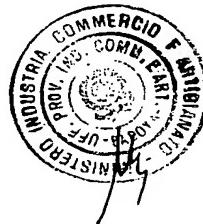
Nel grafico 1 vengono riportati i dati espressi come area cicatriziale del sito trattato su area cicatriziale del sito non trattato e ogni valore corrisponde alla media di tre determinazioni su tre animali diversi.

Risulta evidente la maggiore capacità di una singola applicazione dell'estere benzilico parziale dell'acido ialuronico (HYAFF® p75%) di prevenire la formazione dell'acido ialuronico rispetto ad una singola applicazione di acido ialuronico (60 mg/ml).

Infatti, già dopo 14 giorni, si può notare che l'area cicatriziale del gruppo trattato con HYAFF® p75% risulta ridotta più del 40 % rispetto al controllo, mentre per siti trattati con acido ialuronico si osserva un'area cicatriziale maggiore rispetto al controllo.

\*\*\* \*\*\*

Essendo l'invenzione così descritta, è chiaro che questi metodi possono essere modificati in vari modi. Tali modificazioni non sono da considerarsi come divergenze dallo spirito e dalle prospettive dell'invenzione e tutte quelle modificazioni che apparirebbero evidenti ad un esperto nel campo sono comprese nell'ambito delle seguenti rivendicazioni:



RIVENDICAZIONI

- 1) Composizioni farmaceutiche e biomateriali contenenti derivati dell'acido ialuronico, eventualmente in associazione con composti farmacologicamente o biologicamente attivi per la prevenzione della formazione e la cura di aree cicatriziali sulla cute.
- 2) Uso dei derivati dell'acido ialuronico per la preparazione di biomateriali per la prevenzione della formazione e la cura di aree cicatriziali sulla cute, eventualmente in associazione con composti farmacologicamente o biologicamente attivi.
- 3) Uso secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono gli esteri dell'acido ialuronico in cui una parte o tutte le funzioni carbossiliche sono esterificate con alcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica.
- 4) Uso secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono gli esteri autoreticolati dell'acido ialuronico in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici sono esterificate con le funzioni alcoliche della stessa catena polisaccaridica o di altre catene.
- 5) Uso secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono i composti reticolati dell'acido ialuronico in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici sono esterificate con polialcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica, generando delle reticolazioni mediante catene spaziatrici.



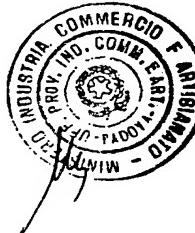
11.27.10.00

- 6) Uso secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono gli emiesteri dell'acido succinico o i sali di metalli pesanti dell'emiestere dell'acido succinico con acido ialuronico o con esteri parziali o totali dell'acido ialuronico.
- 7) Uso secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono i derivati O-solfatati o O/N-solfatati.
- 8) Uso secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono i derivati ammidici dell'acido ialuronico o dei composti descritti nelle rivendicazioni 2-6.
- 9) Uso secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono processati in forme quali, gel, tubicini, spugne, tessuto non-tessuto, fili, membrane continue o forate, microsfere, nanosfere, garze e loro associazioni.
- 10) Uso secondo le rivendicazioni 1-8, in cui le sostanze farmacologicamente o biologicamente attive sono antibiotici, fattori di crescita, antimicotici, antimicrobici, antivirali, disinfettanti, fosfolipidi, anestetici.

FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS s.r.l.

Emilio Mazzu

*Emilio Mazzu*



PD 99 - 000 164

MINISTERO DELL'INDUSTRIA - PROV. IND. COMMERCIO E AFFARI ECONOMICI - DIREZIONE GENERALE DELLA PROPAGANDA - D.G.P.

## AREA CICATRIZIALE PERCENTUALE RISPETTO AL CONTROLLO

